

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析

研究分担者 山口 拓洋 東北大学大学院医学系研究科／医学統計学分野 教授

研究要旨：成人T細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植患者の前向き登録システムの確立（前向きコホート研究の実施）、臍帯血移植患者におけるホスカルネット予防試験及び同種移植の至適タイミングに関する臨床決断分析に関する統計学的事項の検討を行った。

A. 研究目的

成人T細胞白血病(ATL)の8割を占める急性型・リンパ腫型 ATL(aggressive ATL)に対して、化学療法や抗体療法が開発されたが、依然として生存期間中央値は1年未満であり治癒は期待できない。一方、同種造血幹細胞移植(同種移植)はドナーの免疫力による抗腫瘍効果(GVL 効果)が強力であり、治癒を目指す aggressive ATL 患者において標準治療と考えられているが、70歳以下の aggressive ATL 患者の約1/3しか同種移植を受けていないのが現状である。平成25年度以降、ATLに対する同種移植に重点を置いた厚生労働科学研究班がないため、これらの問題への対策が遅れている。

研究班の目的は、最適なタイミングで安全性の高い同種移植を行えるシステムを構築し、検体バンク基盤と付随研究により治療法の最適化を目指し、aggressive ATL に対する治療成績を短期間で向上させることである。平成26年度中に前向きコホート研究とバンク・付随研究プロトコルの倫理審査を行い、症例登録を開始し、平成28年度途中までの2年間、年間50例を目標に登録を完了する。

このうち、研究分担者は前向き登録システムの確立(前向きコホート研究の実施)、臍帯血移植患者におけるホスカルネット予防試験、同種移植の至適タイミングに関する臨床決断分析、の統計学的事項に関与する。

B. 研究方法

以下の臨床研究の計画・実施・解析等の統計学的事項に関与する。

・前向き登録システムの確立

移植適応となる70歳以下の急性型・リンパ腫型 ATL 患者を前向きに登録するコホート研究システムを確立する。診断後早期にHLA検査、HLA一致血縁・非血縁骨髄バンクドナー検索を行い、診断後6か月以内に同種移植を施行することを推奨する。前向きコホート研究プロトコル(年間50例,2年間登録予定)の倫理審査を平成26年度中に行い、症例登録を開始する。

・臍帯血移植患者におけるホスカルネット予防試験

臍帯血移植後、高頻度に発症するHHV6脳炎に対してホスカルネット(FCN)予防投与を行う多施設共同臨床試験プロトコル(目標症例数50例)の変更手続きを倫理審査委員会で行い、平

成 26 年度から症例登録を開始する。
・同種移植の至適タイミングに関する臨床決断分析

70 歳以下の急性型・リンパ腫型 ATL 患者を対象として、平成 26 年度に臨床決断分析を行う。平成 26 年度中にデータベース構築を行い、QOL およびコストも考慮した同種移植の位置づけや最適な移植のタイミング・ドナー選択法を明らかにする。

(倫理面への配慮)

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行った。

C. 研究結果

・前向き登録システムの確立

目的及び試験デザインを以下と設定した。

<目的>

本研究の主たる目的は、移植適応となる 70 歳以下の進行期 ATL 患者を前向きに登録し、診断後早期に HLA 検査、HLA 一致血縁・非血縁骨髄バンクドナー検索および診断後 6 か月以内に同種移植を施行することを推奨し、積極的に同種造血幹細胞移植を施行する本研究と既報の治療成績を比較検討する。

<主要評価項目 (primary endpoint)>

ATL 診断後の 2 年全生存割合

<試験デザイン>

本研究は多施設共同の前方視的コホート研究である。本研究では、同種移植を積極的に行うことを推奨する本コホートの成績が、既報の化学療法単独の成績を上回るかどうかを検証する。

ATL に対する化学療法単独での治療成績は、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) から報告されている。JCOG9303 における多剤併用化学療法レジメン LSG15 による成績は、2 年生

存率 31% であり、同療法を一部改良した mLSG15 (JCOG9801) では 3 年全生存率は 24% と報告されている。しかしこの報告は前向き臨床試験で選択された患者群での成績であり、実際の臨床での成績はさらに下回ると予測される。実際に ATL 患者数の多い九州地方の施設への聞き取り調査では、化学療法単独での 2 年全生存率は 10-15% 程度という意見であった。そこで本研究において、化学療法単独での 2 年全生存率は 15% 程度と予測した。

一方、ATL に対する同種移植の治療成績は、本邦のレジストリーデータからの報告によると 3 年全生存率は全症例で 33%、HLA 適合血縁者間移植で 41%、HLA 不適合血縁者間移植で 24%、HLA 適合非血縁者間移植で 39%、臍帯血移植で 17% と報告されている。また国立がん研究センター中央病院当院単施設 (症例数 76 例) での後方視的解析では、2 年全生存率は 56.9% という結果であった。これらより同種移植群での 2 年全生存率は少なくとも 35% 程度と予測した。

現状では移植適応となる ATL 患者の約 1/3 の患者 (年間約 140 名) しか同種移植を受けていないが、本研究で同種移植を積極的に行うことを推奨することで同種移植施行率が 33% から 50% 程度に引き上げられると予測した。よって本コホートで期待される 2 年全生存率は、 $15\% \times 1/2 + 35\% \times 1/2 = 25\%$ 程度と予測した。

<登録症例数設定の根拠>

上記より、本研究における全症例での 2 年全生存率は期待生存率 25%、閾値生存率 15% で有意水準両側 5%、検出力 80% とした場合の必要症例数は 97 例となる。登録後の脱落例・評価不能例を数例見込み、目標登録症例数を 100 例と

した。

・臍帯血移植患者におけるホスカルネット予防試験

データの解析方法を以下に設定した。

<解析方法>

主要評価項目である移植後 60 日の血漿 HHV-6 DNA \geq 10,000 copies/ml の累積再活性化割合について、累積割合 (Cumulative incidence) の点推定値と 90%信頼区間を算出する。その際、死亡および原疾患再発や生着不全に対する再移植を競合リスクとする。また、ホスカルネット予防投与を開始された例は、毒性により中止された場合も含めて解析対象とし intention-to-treat の原則に従い解析を行う。移植後 60 日の累積再活性化割合の 90%信頼区間の上限が閾値再活性化割合の 50%を下回っていた場合に、ホスカルネット投与が有効であると判断する。

・同種移植の至適タイミングに関する臨床決断分析

データ収集中で、解析計画を策定中である。

D. 考察

前向き登録システムの確立における前向きコホート研究は、この集団の中での移植と化学療法を比較する目的でなく、現状では全体の 3 分の 1 しか移植まで到達できていないところを、早めの移植を推奨することで移植施行率を 5 割程度まで上げて、全体の成績を向上できないかどうかという目的を鑑み、研究デザインの策定を行った点がポイントである。

E. 結論

成人 T 細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植患者の前向き登録システムの確立 (前向きコホート研究の実施)、

臍帯血移植患者におけるホスカルネット予防試験及び同種移植の至適タイミングに関する臨床決断分析に関する統計学的事項の検討を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

和文雑誌

1. 黒澤彩子、森 文子、塚越真由美、山口拓洋、金 成元、藤 重夫、山下卓也、田野崎隆二、福田隆浩: 同種造血幹細胞移植後の長期フォローアップシステム: 単施設の実現可能性調査. 日本造血細胞移植学会雑誌 2014, 3(2): 49-58.

2. 学会発表

Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T *et al.* Decision Analysis of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemotherapy in Cytogenetically Standard-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: The Impact of FLT3-ITD Profile. 56th ASH Annual Meeting and Exposition.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果

(学会発表・論文発表の刊行一覧)

委託業務題目「厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究」

機関名 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科 福田 隆浩

1. 学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）における同種造血幹細胞移植後再発の後方視的検討（ポスター）	井上明威、田野崎 隆二、田中喬、林 良樹、藤重夫、稲本賢弘、金成元、福田隆浩	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会（福岡）	2014. 7. 17-19	国内
成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）における同種造血幹細胞移植後再発の後方視的検討（ポスター）	井上明威、藤重夫、稲本賢弘、田野崎隆二、田島絹子、冲中敬二、黒澤彩子、金成元、山下卓也、福田隆浩	第1回日本HTLV-1学会学術集会（東京）	2014. 8. 22-24	国内
Administration of Mogamulizumab before allogeneic hematopoietic cell transplantation against ATLL might increase risks of acute GVHD and non-relapse mortality. (Poster)	Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, Tajima K, Ito R, Tanaka T, Inamoto Y, Okinaka K, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Fukuda I.	2015 BMT Tandem Meetings(San Diego, CA.)	2015. 2. 11-15	国外
Early allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor might improve the clinical outcome in patients with adult T cell leukemia/lymphoma. (Oral)	Fuji S, Fujiwara H, Nakano N, Wake A, Inoue Y, Fukuda I, Hidaka M, Moriuchi Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Utsunomiya A.	41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (Istanbul, Turkey)	2015. 3. 22-25	国外
Decision Analysis of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemotherapy in Cytogenetically Standard-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: The Impact of FLT3-ITD Profile. (Poster)	Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Shunsuke Yui S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, Okamura H, Tajima K, Inamoto Y, Inokuchi K, Fukuda I.	56th American Society of Hematology Annual Meeting(San Francisco, CA.)	2014.12.6-9	国外

<p>Poor Prognosis of Patients with Severe Sinusoidal Obstruction Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japanese population: On Behalf of Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic. (Poster)</p>	<p>Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, <u>Fukuda I.</u></p>	<p>19th Congress of European Hematology Association (Milan, Italy)</p>	<p>2014. 6. 12-15</p>	<p>国外</p>
<p>Prognostic factors in patients with relapsed/refractory DLBCL who underwent auto-SCT. (Oral)</p>	<p>Ohmoto A, Fuji S, Tajima K, Kurosawa S, Inamoto Y, Okinaka K, Hayashi Y, Ito A, Inoue Y, Ito R, Tanaka T, Miyamoto K, Kuriyama K, Fukushima R, Tanosaki R, Yamashita T, <u>Fukuda I.</u> Kim SW.</p>	<p>第76回日本血液学会学術集会(大阪)</p>	<p>2014. 10. 31-11. 2</p>	<p>国内</p>
<p>Improved outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in 15 years: A single-center analysis. (Oral)</p>	<p>Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, Inoue Y, Ito R, Tanaka T, Okinaka K, Fuji S, Inamoto Y, Tanosaki R, Kim SW, Yamashita T, <u>Fukuda I.</u></p>	<p>第76回日本血液学会学術集会(大阪)</p>	<p>2014. 10. 31-11. 2</p>	<p>国内</p>
<p>Outcomes of second allogeneic HCT for recurrent hematologic malignancy. (Oral)</p>	<p>Ito R, Yamashita T, Tajima K, Inamoto Y, Kim SW, Kurosawa S, Fuji S, Okinaka K, Inoue Y, Tanaka T, Ito A, <u>Fukuda I.</u></p>	<p>第76回日本血液学会学術集会(大阪)</p>	<p>2014. 10. 31-11. 2</p>	<p>国内</p>
<p>Impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated HCT. (Oral)</p>	<p>Kuriyama K, Fuji S, Tajima K, Tanaka Y, Omoto A, Fukushima R, Tanaka T, Miyamoto K, Ito R, Inoue Y, Ito A, Hayashi Y, Okinaka K, Inamoto Y, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, <u>Fukuda I.</u></p>	<p>第76回日本血液学会学術集会(大阪)</p>	<p>2014. 10. 31-11. 2</p>	<p>国内</p>

<p>Factors associated with patient-reported quality of life among survivors of acute leukemia. (Oral)</p>	<p>Kurosawa S, Mori A, Yamaguchi T, Kato S, Shigematsu A, Takeuchi J, Uoshima N, Ishikawa J, Okikawa Y, Yoshida I, Takatsuka Y, Miyamura K, Mizuchi D, Imamura T, Yoshida A, Takeoka Y, Yamashita K, Myojo T, Ozaki K, Asakura Y, Onishi H, Hashimoto A, <u>Fukuda I.</u></p>	<p>第76回日本血液学会 学術集会(大阪)</p>	<p>2014. 10. 31-11. 2</p>	<p>国内</p>
<p>UBMT or immediate UCBT for patients with high-risk AML in first complete remission. (Oral)</p>	<p>Yanada M, Kanda J, Ohtake S, <u>Fukuda I.</u>, Miyawaki S, Miyamura K, Sakamaki H, Uchida N, Kiyoi H, Nagamura-Inoue T, Emi N, Morishima Y, Kobayashi Y, Atsuta Y, Miyazaki Y, Kimura F, Ohnishi K, Takami A, Naoe T, Kanda Y.</p>	<p>第76回日本血液学会 学術集会(大阪)</p>	<p>2014. 10. 31-11. 2</p>	<p>国内</p>
<p>同種移植後再発に対する2回目同種移植における予後予測因子に関する検討 JSHCT GVHD以外の合併症ワーキンググループによる後方視的解析 (口頭)</p>	<p>藤 重夫、中村文明、内田直之、大橋一輝、小川啓恭、井上雅美、加藤剛二、森 慎一郎、一戸辰夫、鈴木律朗、<u>福田隆造</u></p>	<p>第37回日本造血細胞移植学会総会(神戸)</p>	<p>2015. 3. 5-7</p>	<p>国内</p>
<p>ATLLに対する移植前の Mogamulizumab投与は急性GVHDと非再発死亡リスクを増やす可能性がある (口頭)</p>	<p>井上明威、藤 重夫、<u>田野崎隆二</u>、田島絹子、伊藤礼子、田中喬、平川経晃、田母神宏之、浅尾 優、河野千佳、松村弥生、武田航、西東秀晃、稲本賢弘、冲中敬二、黒澤彩子、金 成元、山下卓也、<u>福田隆造</u></p>	<p>第37回日本造血細胞移植学会総会(神戸)</p>	<p>2015. 3. 5-7</p>	<p>国内</p>
<p>高齢者成人T細胞白血病リンパ腫に対するフルダラビンとブスルファンを用いた減量前処置法による血縁者間末梢血幹細胞移植：多施設第Ⅱ相臨床試験の結果(ATL-NST-3) (口頭)</p>	<p><u>田野崎隆二</u>、崔 日承、下川元継、宇都宮 與、徳永雅仁、中野伸亮、<u>福田隆造</u>、中前博久、武本重毅、楠本 茂、友寄毅昭、末岡栄三郎、白土基明、末廣陽子、山中竹春、岡村純、鵜池直邦</p>	<p>第37回日本造血細胞移植学会総会(神戸)</p>	<p>2015. 3. 5-7</p>	<p>国内</p>

<p>臍帯血移植後のHHV-6中枢神経合併症は、予防的抗ウイルス薬投与を生着日まで継続することで予防可能である（口頭）</p>	<p>植木俊充、貝梅紘子、桐原健彦、武田航、栗原太郎、佐藤慶二郎、廣島由紀、住昌彦、上野真由美、市川直明、藤隆子、緒方正男、福田隆造、小林光</p>	<p>第37回日本造血細胞移植学会総会（神戸）</p>	<p>2015. 3. 5-7</p>	<p>国内</p>
<p>ATLに対する同種造血幹細胞移植における各種リスクスコアの有用性の検討 JSHCT ATLワーキンググループによる後方視的解析（口頭）</p>	<p>吉満 誠、田野崎隆二、加藤光次、石田高司、崔 日承、福田隆造、高塚祥芝、衛藤徹也、内田直之、森内幸美、長村登紀子、森慎一郎、坂巻 壽、熱田由子、宇都宮 與</p>	<p>第37回日本造血細胞移植学会総会（神戸）</p>	<p>2015. 3. 5-7</p>	<p>国内</p>

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
<p>Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT.</p>	<p>Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Miyamura K, Suzuki R, Fukuda T.</p>	<p>Bone Marrow Transplant</p>	<p>2014. 12; 49(12):1505-12</p>	<p>国外</p>
<p>Pretransplant diabetes mellitus is a risk factor for infection-related mortality, after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.</p>	<p>Takano K, Fuji S, Uchida N, Ogawa H, Ohashi K, Eto T, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T.</p>	<p>Bone Marrow Transplant</p>	<p>2015. 1. 26[Epub ahead of print]</p>	<p>国外</p>
<p>Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation.</p>	<p>Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kanamori H, Iwato K, Uchida N, Mori S, Nagamura-Inoue T, Ichinohe T, Atsuta Y, Teshima T, Murata M.</p>	<p>Bone Marrow Transplant</p>	<p>2014. 12. 22[Epub ahead of print]</p>	<p>国外</p>

Age influences post-graft-versus-host disease non-relapse mortality in adults with acute graft-versus-host disease of varying severity following allogeneic hematopoietic cell transplant.	Nakane T, <u>Fukuda T</u> , Kanda J, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Nakamae H, Kurokawa M, Mori T, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Murata M.	Leukemia Lymphoma	2015. 2. 9[Epub ahead of print]	国外
Severe weight loss in 3 months after allogeneic hematopoietic SCT was associated with an increased risk of subsequent non-relapse mortality.	Fuji S, Mori T, Khattry N, Cheng J, Do YR, Yakushijin K, Kohashi S, <u>Fukuda T</u> , Kim SW.	Bone Marrow Transplant	2015. 1; 50(1):100-5	国外
A higher number of infused CD34+ cells has a positive impact on the clinical outcome after related PBSC transplantation.	Maie K, Fuji S, Tajima K, Tatsuno M, Yamagata S, Takahashi N, Ueda R, Hashimoto H, Takano K, Inoue Y, Ito A, Hayashi Y, Okinaka K, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Heike Y, Yamashita T, <u>Fukuda T</u> .	Bone Marrow Transplant	2014. 8; 49(8):1113-5	国外
Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients.	Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, <u>Fukuda T</u> .	Eur J Haematol.	2014. 2; 92(2):137-46.	国外
Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan.	Iida M, <u>Fukuda T</u> , Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, Oohashi K, Fukushima K, Kondo T, Eto T, Miyamoto T, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Suzuki R.	Clin Transplant.	2014. 9; 28(9):980-9.	国外
Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study.	Kim JW, Kim SW, Tada K, <u>Fukuda T</u> , Lee JH, Lee JJ, Kwon JH, Bang SM, Kim I, Yoon SS, Lee JS, Park S.	Ann Hematol.	2014. 8; 93(8):1345-51.	国外

<p>Pre-transplant administration of imatinib for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.</p>	<p>Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, Imai K, Kanamori H, Ohashi K, <u>Fukuda T</u>, Yasushi O, Miyamura K, Takahashi S, Onizuka M, Atsuta Y, Suzuki R, Morishima Y, Kato K, Sakamaki H, Tanaka J.</p>	<p>Blood</p>	<p>2014. 4; 123 (15) :2325-32.</p>	<p>国外</p>
<p>Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease.</p>	<p>Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, <u>Fukuda T</u>, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Naganuma-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H, Kodera Y, for the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation.</p>	<p>Annals of Oncology.</p>	<p>2014. 2; 25 (2) :435-41.</p>	<p>国外</p>
<p>Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan.</p>	<p>Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, <u>Fukuda T</u>, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M.</p>	<p>Bone Marrow Transplant.</p>	<p>2014. 2; 49 (2) :228-35.</p>	<p>国外</p>
<p>Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT.</p>	<p>Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, <u>Fukuda T</u>, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T.</p>	<p>Bone Marrow Transplant.</p>	<p>2014. 3; 49 (3) :355-60.</p>	<p>国外</p>
<p>Changes in the Clinical Impact of High-Risk Human Leukocyte Antigen Allele Mismatch Combinations on the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation.</p>	<p>Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, <u>Fukuda T</u>, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S; HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.</p>	<p>Biology of Blood and Marrow Transplant</p>	<p>2014. 4; 20 (4) :526-35.</p>	<p>国外</p>

<p>Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the adult acute myeloid leukemia working group of the Japan society for hematopoietic cell transplantation.</p>	<p>Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, <u>Fukuda T</u>, Miyazaki Y, Nakamae H, Tanaka J, Atsuta Y, Kanamori H.</p>	<p>Biology of Blood and Marrow Transplant</p>	<p>2014. 11; 20 (11) :1785-90.</p>	<p>国外</p>
<p>Comparison of cord blood transplantation with unrelated bone marrow transplantation in patients older than 50 years.</p>	<p>Tanaka M, Miyamura K, Terakura S, Imai K, Uchida N, Ago H, Sakura T, Eto T, Ohashi K, <u>Fukuda T</u>, Taniguchi S, Mori S, Nagamura-Inoue T, Atsuta Y, Okamoto SI.</p>	<p>Biology of Blood and Marrow Transplant</p>	<p>2015. 4; 21 (3) :517-25</p>	<p>国外</p>
<p>Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia Patients with Central Nervous System Involvement.</p>	<p>Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, <u>Fukuda T</u>, Ohashi K, Ogawa H, Kanamori H, Eto T, Iwato K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Takami A.</p>	<p>Biology of Blood and Marrow Transplant</p>	<p>2014. 12; 20 (12) :2029-33.</p>	<p>国外</p>
<p>Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes: a nationwide study.</p>	<p>Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, <u>Fukuda T</u>, Kakahana K, Uchida N, Ueda Y, Eto T, Mori T, Kondo T, Iwato K, Morishima Y, Tanaka J, Atsuta Y, Miyazaki Y; The Adult Myelodysplastic Syndromes Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT).</p>	<p>Br J Haematol.</p>	<p>2015. 2; 168 (3) :463-6.</p>	<p>国外</p>
<p>Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor.</p>	<p>Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, <u>Fukuda T</u>, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y, Kanda Y.</p>	<p>Blood Cancer J.</p>	<p>2014. 12; 4:e263.</p>	<p>国外</p>

<p>The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.</p>	<p>Kako S, Izutsu K, Kato K, Kim SW, Mori T, <u>Fukuda T</u>, Kobayashi N, Taji H, Hashimoto H, Kondo T, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Suzumiya J; on behalf of the Adult Lymphoma Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation.</p>	<p>Am J Hematol.</p>	<p>2015. 2; 90 (2) :132-8.</p>	<p>国外</p>
<p>The impact of HLA mismatch direction on the outcome of unrelated bone marrow transplantation: A retrospective analysis from the JSHCT.</p>	<p>Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, <u>Fukuda T</u>, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Nakamae H, Kobayashi N, Mori T, Mori SI, Morishima Y, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.</p>	<p>Biology of Blood and Marrow Transplant</p>	<p>2015. 2; 21 (2) :305-11.</p>	<p>国外</p>
<p>同種造血幹細胞移植後の長期フォローアップシステム:単施設の実現可能性調査</p>	<p>黒澤彩子、森 文子、塚越真由美、山口拓洋、金 成元、藤 重夫、山下卓也、田野崎隆二、<u>福田隆浩</u></p>	<p>日本造血細胞移植学会雑誌</p>	<p>2014; 3 (2) :49-58</p>	<p>国内</p>

委託業務題目「厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究」

機関名 東京大学医科学研究所附属病院 内丸 薫

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
間質依存性増殖を示す新規急性型ATL細胞株の樹立と in vivo 増殖モデルの解析（口頭）	石垣知寛、小林誠一郎、大野伸広、大田泰徳、渡辺信和、東條有伸、中内啓光、 <u>内丸 薫</u>	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog activation in adult T-cell leukemia. (Oral)	Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujiwara D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamachi T, Nakano K, <u>Uchimaru K</u> , Utsunomiya A and Watanabe T.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
A nationwide study of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan:2010-2011. (Oral)	Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, <u>Uchimaru K</u> , Ishitsuka K, Amano M, Ishida T, Imaizumi Y, Uike N, Utsunomiya A, Oshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Tsukasaki K.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
ESHAP regimen as salvage therapy for patients with relapsed or refractory adult T cell leukemia. (Poster)	Jo N, Ohno N, Takeda R, Nakamura S, Hirano M, Takei S, Kawamata T, Yokoyama K, Fukuyama T, Yuji K, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 11. 1	国内
Differential diagnosis of by flow cytometric analysis of post allo-SCT myelopathy; a case report. (Poster)	Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内

Impact of clearance of blasts from peripheral blood during induction chemotherapy of AML. (Poster)	Konuma T, Kato S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Yokoyama K, Jo N, <u>Uchimaru K</u> , Takahashi S, Tojo A.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
Scouting risk factors for CMV and HBV reactivation in 4,631 non-transplant malignant lymphoma cases. (Poster)	Ohshima Y, Tanimoto T, Yuji k, <u>Uchimaru K</u> , Takahashi S, Tojo A.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
急性型ATLとHTLV-1ぶどう膜炎の同時発症の1例(口頭)	平野光人、大野伸広、小林誠一郎、石垣知寛、田野崎隆二、鴨居功樹、 <u>内丸 薫</u> 、東條有伸	第1回日本HTLV-1学会学術集会(東京)	2014. 8. 22-24	国内
急性型ATLにおける細胞表面抗原のクラスタリング解析とATL幹細胞マーカーの探索(口頭)	石垣知寛、小林誠一郎、大野伸広、中野伸亮、宇都宮與、山崎聡、渡辺信和、東條有伸、中内啓光、 <u>内丸 薫</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会(東京)	2014. 8. 22-24	国内
Hierarchical clustering analysis of surface antigens on ATL cells and search for AT-initiating cell marker. (Poster)	Ishigaki T, Kobayashi S, Nakano N, Utsunomiya A, <u>Uchimaru K</u> and Tojo A.	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014. 9. 25-27	国内
The BRAF-V600E mutation in circulating cell-free DNA is a promising biomarker of high-risk adult Langerhans cell histiocytosis. (Poster)	Kobayashi M, Ohno N, Fukuyama T, Kawamata T, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A.	56th American Society of Hematology Annual Meeting(San Francisco, CA.)	2014.12.6-9	国外
Comprehensive Analysis of Surface Antigens on Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL) Cells and Search for ATL-Initiating Cell Markers. (Poster)	Ishigaki T, Kobayashi S, Ohno N, Nakano N, Utsunomiya A, Yamazaki S, Watanabe N, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A, Nakauchi H.	56th American Society of Hematology Annual Meeting(San Francisco, CA.)	2014.12.6-9	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy.	Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, <u>Uchimaru K.</u>	SpringerPlus	2014.10; 3:581	国外
Clearance of blasts from peripheral blood during induction chemotherapy using exponential decay model predicts complete remission and long-term survival in adult acute myeloid leukemia.	Konuma T, Kato S, Yuji K, Ohno N, <u>Uchimaru K.</u> , Takahashi S, Tojo A.	International Journal of Laboratory Hematology	2014.10.12.14[Epub ahead of print]	国外
Quantification of adult T-cell leukemia/lymphoma cells using simple four-color flow cytometry.	Ishigaki T, Zaike Y, Nojima M, Kobayashi S, Ohno N, <u>Uchimaru K.</u> , Tojo A, Nakauchi H, Watanabe N.	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	2015.1; 53(1): 85-93	国外
Epigenetic deregulation of Ellis VanCreveld confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia.	Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, <u>Uchimaru K.</u> , Utsunomiya A, Watanabe T.	Cancer Science	2014.9.8; 105(9):1160-9[Epub ahead of print]	国外
CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult t-cell leukemia/lymphoma.	Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, <u>Uchimaru K.</u>	Clinical Cancer Research	2014.6; 20(11):2851-61	国外

Impact of sex incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies.	Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A, Takahashi S.	Bone Marrow Transplantation	2014. 2: 49:634-639	国外
Effect of ABO Blood Group Incompatibility on the Outcome of Single-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning.	Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A, Takahashi S.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	2014. 4; 20 (4) :577-81	国外
Single-Unit Cord Blood Transplantation after Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Myeloablative Conditioning for Myeloid Malignancies Not in Remission.	Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, Yuji K, Ohno N, Kawamata T, Jo N, Yokoyama K, <u>Uchimaru K</u> , Asano S, Tojo A, Takahashi S.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	2014. 3; 20 (3) :396-401	国外
Advanced HTLV-1 carriers and early-stage indolent ATLs are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry.	Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, <u>Uchimaru K</u> .	Cancer Science	2015(in press)	国外
Treatment of chronic lymphocytic leukemia with bendamustine in an HIV-infected patient on antiretroviral therapy: a case report and review of the literature.	Shimada N, Yuji K, Ohno N, Koibuchi T, Oyaizu N, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A.	Clinical Case Reports	2015(in press)	国外
わが国におけるHTLV-1キャリアとATL患者に対する相談機能と知識の普及	<u>内丸 薫</u>	血液内科	2014; 68(1):58-64	国内
成人T細胞白血病 (ATL)	<u>内丸 薫</u>	検査と技術	2014. 12; 42(13):1370-1375	国内
成人T細胞白血病	<u>内丸 薫</u>	Medicina	2015. 3; 52(4)	国内

委託業務題目「厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究」

機関名 国立大学法人東京大学 渡邊 俊樹

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. (Oral/Poster)	Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, <u>Watanabe I</u> , Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S.	56th American Society of Hematology Annual Meeting(San Francisco, CA.)	2014.12.6-9	国外
Novel Biological Effects and Distinct Patterns of <i>Rhoa</i> Mutations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma and Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. (Oral/Poster)	Nagata Y, Enami T, Kontani K, Kataoka K, Sakata-Yanagimoto M, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Sanada M, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Miyano S, Shimoda K, <u>Watanabe I</u> , Katada T, Chiba S, Ogawa S.	56th American Society of Hematology Annual Meeting(San Francisco, CA.)	2014.12.6-9	国外

Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. (Poster)	Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, <u>Watanabe I</u> , Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A.	ACR/ARHP Annual Meeting (Boston, MA.)	2014. 11. 18	国外
成人T細胞白血病におけるEZH2依存的エピジェネティック異常の包括的解析 (ポスター)	堀真琴、藤川大、中川翔太、田中勇悦、中野和民、 <u>渡邊俊樹</u> 、山岸誠	第37回日本分子生物学会年会(横浜)	2014. 11. 25	国内
Monitoring clonal composition of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. (Poster)	Firouzi S, Yamochi T, Lopez O, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, <u>Watanabe I</u> .	第37回日本分子生物学会年会(横浜)	2014. 11. 27	国内
HTLV-1 PVLと HLA Class I結合 peptideの乖離時間との関連 (口頭)	相良康子、井上由紀子、守田麻衣子、後藤信代、岩永正子、矢持忠徳、 <u>渡邊俊樹</u> 、浜口功、相良康弘、清川博之	第62回日本ウイルス学会学術総会(横浜)	2014. 11. 11	国内
CD30 expressing cells in HTLV-1 carriers reveal abnormal nuclear morphology resembling flower cells. (Oral)	Nakashima M, Yamochi T, Higashihara M, <u>Watanabe I</u> , Horie R.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
全国医療機関における成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)患者の実態調査: 2010年~2011年 (口頭)	野坂生郷、岩永正子、石澤賢一、石田陽治、内丸薫、石塚賢治、天野正宏、石田高司、今泉芳孝、鶴池直邦、宇都宮與、大島孝一、河井一浩、田中淳司、戸倉新樹、飛内賢正、 <u>渡邊俊樹</u> 、塚崎邦弘	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog signaling activation in adult T cell leukemia. (Oral)	Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaru K, Utsunomiya A, <u>Watanabe I</u> .	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内

Distinct patterns of RHOA mutations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma and peripheral T-Cell lymphomas. (Oral)	Nagata Y, Enami T, Sakata-Yanagimoto M, Kataoka K, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Sanada M, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Miyano S, Shimoda K, <u>Watanabe I</u> , Chiba S, Ogawa S.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. (Oral)	Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, <u>Watanabe T</u> , Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S.	第76回日本血液学会学術集会(大阪)	2014. 10. 31-11. 2	国内
成人T細胞白血病/リンパ腫と他の末梢性T細胞性腫瘍におけるRHOAの特徴的な変異分布と生物学的機能の解析 (口頭)	永田安伸、榎並輝和、坂田(柳元)麻実子、片岡圭亮、北中明、佐藤亜以子、白石友一、眞田昌、宮野悟、下田和哉、 <u>渡邊俊樹</u> 、千葉滋、小川誠司	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014. 9. 26	国内
ATL発症の基盤となるゲノム・エピゲノム異常の解析 (招待講演)	<u>渡邊俊樹</u> 、山岸誠	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014. 9. 25	国内
成人T細胞白血病/リンパ腫におけるゲノム異常の網羅的解析 (シンポジウム口演)	片岡圭亮、永田安伸、北中明、佐藤亜以子、十時康、安永純一朗、油谷浩幸、宮野悟、 <u>渡邊俊樹</u> 、松岡雅雄、柴田龍弘、下田和哉、小川誠司	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014. 9. 25	国内

ATL細胞におけるEZ2H2依存的エピジェネティック異常の包括的解析 (ポスター)	藤川大、山岸誠、中川翔太、黒川直也、副島あい、石田尚臣、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014. 9. 25	国内
Putative ATL tumor initiating cellsの解析 (ポスター)	矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、Sanaz Firouzi、佐々木陽介、渡辺信和、内丸薫、宇都宮與、渡邊俊樹	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014. 9. 25	国内
A new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. (Poster)	Firouzi S, Yamochi T, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, <u>Watanabe, T.</u>	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014. 9. 25	国内
HTLV-1の病原性発現機構とATLの発症機構 (招待講演)	<u>渡邊俊樹</u>	第5回病原微生物部門セミナー(山口)	2015. 1. 20	国内
ATL発症機構の解析に基づく発症予防・新規治療法の探索 (招待講演)	<u>渡邊俊樹</u>	第13回さいたま血液勉強会(埼玉)	2014. 11. 14	国内
Molecular mechanisms of leukemogenesis of adult T-cell leukemia (ATL) caused by HTLV-1 (招待講演)	<u>Watanabe T</u>	2nd IARI Symposium (New Delhi, India)	2014. 10. 3 (Nov. 3-4)	国外
ATL発症機構の解析に基づく発症予防法と治療法の開発 (招待講演)	<u>渡邊俊樹</u>	ATL学術集会	2014. 10. 9	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Advanced HTLV-1 carriers and early-stage indolent ATLs are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry.	Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, <u>Watanabe I.</u> Uchimaru K.	Cancer Science	2015 (in press)	国外